



## Original

# El nivel de la hormona paratiroidea (PTH) y no el de fósforo sérico es predictor de la progresión de la enfermedad renal en pacientes mayores con enfermedad renal crónica avanzada

Néstor Gabriel Toapanta Gaibor\*, Nathasha Carolina Nava Pérez, Yeleine Martínez Echevers, Rafael Montes Delgado y María Ángeles Guerrero Riscos

Unidad de Gestión Clínica Nefrología-Urología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 23 de diciembre de 2015

Aceptado el 25 de agosto de 2016

On-line el xxx

## Palabras clave:

Enfermedad renal crónica

Enfermedad renal crónica avanzada

Prediálisis

Metabolismo óseo mineral

Progresión de enfermedad renal

Fósforo sérico

Ancianos

## RESUMEN

**Antecedentes:** En la actualidad hay una elevada incidencia de pacientes ancianos con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), siendo importante conocer la evolución a largo plazo y qué factores influyen.

**Objetivos:** Analizar la evolución de la ERCA en pacientes ancianos y la influencia del metabolismo óseo-mineral.

**Métodos:** Estudio retrospectivo de 125 pacientes  $\geq 70$  años con ERC 4-5, que iniciaron seguimiento desde el 1 de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2008, observándose la progresión de la ERC (medida con la pendiente de la línea de regresión del filtrado glomerular estimado [FGe] obtenido mediante MDRD-4) durante 5 años.

**Resultados:** Progresión grupo completo (mediana y percentiles 25 y 75):  $-1,15 (-2,80/0,17)$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año, ERC-4:  $-1,3 (-2,8/0,03)$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año, ERC-5:  $-1,03 (-3/0,8)$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año; pendiente de línea de regresión positiva en 35 pacientes (28%: ERC no progresa) y negativa 90 pacientes (72%: ERC progresa). Correlación (Spearman) negativa (progresión más lenta): hormona paratiroidea (PTH), albuminuria/Cr, excreción diaria de Na (todos basales). No se correlacionó con FGe, P sérico, excreción urinaria de P, ingesta proteica e ingesta de P (todas basales). Regresión lineal (variable dependiente: pendiente de progresión): albuminuria y PTH (ambos a nivel basal) influyeron de forma independiente en dicha variable. Regresión logística (progresa vs. no progresa): PTH, albuminuria y FGe (todos basales) influyeron de forma significativa.

**Conclusiones:** En nuestro grupo de pacientes de edad avanzada el deterioro de la función renal es muy lento, especialmente en los pacientes en estadio 5. La albuminuria y la PTH al inicio del seguimiento son factores pronósticos en la evolución de su función renal.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ngabrieltg@gmail.com](mailto:ngabrieltg@gmail.com) (N.G. Toapanta Gaibor).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.08.004>

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## PTH levels and not serum phosphorus levels are a predictor of the progression of kidney disease in elderly patients with advanced chronic kidney disease

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Chronic kidney disease  
Advanced chronic kidney disease  
Predialysis  
Bone mineral metabolism  
Progression of kidney disease  
Serum phosphorus  
Elderly patients.

**Background:** At present, there is a high incidence of elderly patients with advanced chronic kidney disease (CKD) and it is important to know the long term progression and the factors that influence it.

**Objectives:** To analyse the progression of advanced CKD in elderly patients and the influence of bone-mineral metabolism.

**Methods:** Retrospective study of 125 patients  $\geq 70$  years of age with CKD stages 4-5 who started follow-up from January 1, 2007 to December 31, 2008, showing the progression of CKD (measured by the slope of the regression line of the estimated glomerular filtration rate [eGFR] by MDRD-4) over 5 years.

**Results:** Progression in the entire group (median and 25th and 75th percentiles):  $-1.15$  ( $-2.8/0.17$ ) ml/min/ $1.73\text{ m}^2$ /year, CKD-4:  $-1.3$  ( $-2.8/0.03$ ) ml/min/ $1.73\text{ m}^2$ /year, CKD-5:  $-1.03$  ( $-3.0/0.8$ ) ml/min/ $1.73\text{ m}^2$ /year; the slope of the regression line was positive in 35 patients (28%: CKD does not progress) and negative in 90 patients (72%: CKD progresses). Negative correlation (Spearman) (slower progression): PTH, albumin/Cr ratio and daily Na excretion (all baseline measurements). No correlation with eGFR, serum P, urinary P excretion, protein intake and intake of P (all baseline measurements). In the linear regression analysis (dependent variable: slope of progression): albuminuria and PTH (both at baseline measurements) influenced this variable independently. Logistic regression (progresses vs. does not progress): PTH, albuminuria and eGFR (all at baseline measurements) influenced significantly.

**Conclusions:** In our group of elderly patients, impairment of renal function is slow, particularly in CKD-5 patients. Albuminuria and PTH at baseline levels are prognostic factors in the evolution of renal function.

© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Durante los últimos años ha aumentado el número de pacientes ancianos con enfermedad renal crónica avanzada (ERCA). En algunas series se ha estimado que estos pacientes se han duplicado en los últimos 25 años<sup>1,2</sup>. Factores importantes como una mayor esperanza de vida y los avances médicos, han contribuido al aumento del tiempo de exposición para el desarrollo de ERCA, principalmente la asociada a la arteriosclerosis y la diabetes mellitus (DM), ya que previamente estos pacientes fallecían antes de llegar a estadios avanzados de la enfermedad renal crónica (ERC)<sup>3</sup>.

Este grupo de pacientes presentan peculiaridades muy específicas: mayor comorbilidad, dificultad en la realización y desarrollo del acceso vascular, necesidad (en ocasiones no cubierta) de apoyo familiar para el desplazamiento al centro de hemodiálisis o para cooperar o realizar los de la diálisis peritoneal, por lo que el tratamiento renal sustitutivo puede no solo no mejorar su supervivencia, sino añadir más morbilidad, empobrecimiento de la calidad de vida y enormes costes. Por lo que, en ellos, la necesidad de encontrar factores que eviten o enlentescan la progresión de la ERC se convierte en un objetivo sanitario primordial.

Algunos estudios observacionales recientes realizados en la población general<sup>4-6</sup>, sin estratificar por la edad, apuntan a los niveles elevados de fósforo y hormona paratiroidea

(PTH) como responsables de una mayor rapidez de progresión de la ERC, si bien el mecanismo etiopatogénico no está aclarado del todo. Entre los posibles mecanismos está la promoción/facilitación de la calcificación vascular y tubular, provocando daño celular y proliferación de fibroblastos. El nivel elevado de fósforo induce la expresión de osteoblastos en la célula muscular lisa vascular y la mineralización posterior por la secreción de vesículas y cuerpos apoptóticos<sup>7-9</sup>. En modelos animales el tratamiento con quelantes del fósforo enlentece la calcificación vascular, incluso en presencia de niveles muy elevados de calcio y calcitriol<sup>10</sup>. Otro mecanismo de lesión endotelial propuesto es la regulación a la baja de anexina II (proteína intracelular y de la membrana de la célula endotelial, implicada en diversos procesos biológicos de la célula endotelial y angiogénesis), que se ha observado en células sometidas a medio hiperfosfatémico<sup>11</sup>. El FGF-23 y su correceptor Klotho, cuya producción aumenta al disminuir el filtrado glomerular (FG) con el fin de aumentar su eliminación renal de fósforo, pudiera también jugar un papel en la progresión, si bien sus mecanismos no están bien definidos. En un estudio reciente se ha mostrado como el marcador tisular que más se relacionó con la progresión de la ERC en pacientes con nefropatía diabética<sup>12</sup>.

Ya que estos parámetros son al menos parcialmente modificables con tratamiento, la importancia de su estudio en esta población de pacientes ancianos con ERCA es evidente.

El objetivo de nuestro trabajo ha sido observar la evolución de la ERC a lo largo del tiempo y analizar si el metabolismo óseo-mineral influye en la progresión de la ERC en un grupo de pacientes de edad avanzada ( $\geq 70$  años) seguidos en nuestra consulta de ERCA durante 5 años.

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y longitudinal que incluyó a 125 pacientes con edad de 70 años o más con ERC estadios 4-5 que iniciaron seguimiento en nuestras consultas de ERCA desde el 1 de enero 2007 al 31 de diciembre de 2008, observándose su evolución hasta el 31 de diciembre de 2013. Todos los pacientes llevaban en consulta un mínimo de 6 meses de seguimiento.

Se analizaron datos demográficos, comorbilidad (comorbilidad general medida por el índice de Charlson, y en particular DM y cardiopatía isquémica), índice de masa corporal (IMC), filtrado glomerular estimado (FGe) mediante *Modification of Diet in Renal Disease study-4* parámetros (MDRD-4)<sup>13</sup>, calcio, fósforo, PTH, 25(OH)vitamina D, excreción en orina de 24 h de calcio, cociente fosfatúria/g de creatinina en orina (P/cr), creatinina, urea, sodio y cociente albuminuria/g de creatinina en orina (alb/cr). Se estimaron la ingesta proteica, la ingesta de fósforo, la excreción fraccional de fósforo y la reabsorción tubular de fosfatos. De su historia clínica también se extrajeron datos del tratamiento con derivados de la vitamina D activa (paricalcitol y calcitriol) y nutricional (calcifediol), y quelantes del fósforo (quelantes con calcio, carbonato de lantano y clorhidrato o carbonato de sevelamer, una vez que estuvo disponible).

Las determinaciones bioquímicas se realizaron mediante métodos automáticos estandarizados. El nivel de creatinina se determinó por el método de Jaffé. La albuminuria por gramo de creatinina en una muestra de la orina recogida en 24 h fue medida mediante turbidimetría (Beckman AU 2700). Las concentraciones plasmáticas de 25(OH)vitamina D y de PTH fueron medidas mediante electroquimioluminiscencia (ECLIA) (Roche Diagnostics, Cobas 6000).

Para el cálculo de la ingesta proteica diaria se aplicó la ecuación de Maroni<sup>14</sup> [ingesta proteica (g/día) =  $6,25 \times ((\text{urea orina } 24 \text{ h g})/2,14) \times (0,031 \times \text{peso kg})$ ]] y se expresó normalizada al peso (nPNA). La ingesta de fósforo diaria se estimó a partir de la ingesta proteica aplicando al ecuación de Boaz<sup>15</sup> [ingesta de P (mg)/día =  $128 + (14 \times \text{g proteína ingerida})$ ].

Todas las variables de los parámetros bioquímicos se expresaron y analizaron como el valor basal y como el valor medio durante el tiempo de seguimiento, especificándose en cada caso.

La excreción fraccional de fosfato (EFP) se calculó según la fórmula:  $\text{P orina (mg/dl)} \times \text{Cr plasma/P plasma} \times \text{Cr orina} \times 100$ .

La modificación del FG fue la variable evolutiva principal (pendiente de progresión), y se estimó en cada paciente como la pendiente de la recta resultante de la regresión lineal entre el FGe y el tiempo de seguimiento (meses); este parámetro se expresó como  $\text{ml/min/1,73 m}^2/\text{año}$ . El signo negativo de este valor se consideró como progresión de la ERC, y el positivo, como estabilidad.

Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 19.0 (SPSS, Chicago, EE.UU.). Dado que la práctica totalidad de las variables no mostraban una distribución normal, los resultados se expresan como la mediana y rango intercuartiles. Para la comparación de 2 poblaciones independientes se utilizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. La comparación de las variables cualitativas se realizó mediante el test de Chi-cuadrado. Para analizar las variables que se asociaban a la pendiente de progresión de la enfermedad renal se realizó correlación bivalente (coeficiente de correlación de Spearman) y multivariable mediante la regresión lineal. Para conocer las variables que mejor representaban a los pacientes que se mantenían estables se utilizó el análisis de regresión logística.

Dada la dependencia que diversas variables del metabolismo óseo-mineral mantienen con el grado de función renal, además del análisis del grupo completo se hicieron análisis por separado según estadio 4 y 5 con la idea de comparar en el contexto de grupos de FGe lo más homogéneos posible.

## Resultados

Las características clínicas y analíticas del grupo de estudio (total y separado según estadios 4-5) se muestran en la [tabla 1](#).

La etiología de la ERC en los 125 pacientes fue la siguiente: nefropatía vascular 62 pacientes (49,6%), nefropatía diabética 33 pacientes (26,4%), nefropatía tubulointersticial crónica 13 pacientes (10,4%), ERC no filiada 8 pacientes (6,4%), poliquistosis renal 4 pacientes (3,2%), glomerulopatías 3 pacientes (2,2%), otras causas 2 pacientes (1,6%).

Durante los 5 años de seguimiento, 77 pacientes (61,6%) fallecieron: 61 a lo largo de su seguimiento en consulta y 16 en diálisis; 48 pacientes (38,4%) seguían vivos al final del periodo de observación: 31 pacientes en consulta y 17 en diálisis. Un total de 33 de los 125 pacientes iniciaron diálisis (26,4%). Ningún paciente fue trasplantado.

El porcentaje de pacientes cuyos valores de calcio, fósforo y PTH medios estaban dentro de lo aconsejado por las recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología<sup>16</sup> (valores normales para pacientes sin ERC, a excepción de PTH) fueron los siguientes: en pacientes con ERC estadio 4 ( $n=79$ ) los niveles medios de PTH, calcio y fósforo se encontraban en el rango recomendado en 27, 95 y 86%, respectivamente, y en pacientes con ERC estadio 5 ( $n=46$ ), en 49, 93 y 56%, respectivamente.

La pendiente de progresión fue positiva en 35 pacientes (28%), considerándose como ERC estable, y negativa en 90 pacientes (72%), considerándose como ERC progresiva. En la [tabla 2](#) se exponen los resultados al comparar ambos grupos.

En la [tabla 3](#) se expone la correlación de la pendiente de progresión de la insuficiencia renal con las distintas variables, tanto en el grupo completo como en los grupos definidos según el estadio de la ERC.

Los valores de fósforo y PTH están condicionados por distintas variables, siendo relevantes, entre otros, el grado de FG, la ingesta de calcio y fósforo, y la administración de captores del fósforo y de vitamina D.

Intentamos neutralizar la influencia del FGe en el nivel de fósforo y PTH en el grupo total, agrupándolos por terciles

Tabla 1 – Características de los pacientes grupo completo y según estadios ERC 4 y 5

	Total (n:125)	ERC-4 (n:79)	ERC-5 (n:46)
Edad, años	77 (8)	76 (7)	77 (8)
Sexo mujeres, %	56	48	70**
FGe B, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	19 (12)	23 (8)	13 (2)**
FGe M, ml/min/1.73m <sup>2</sup>	18 (12)	22 (12)	13 (6)**
Pendiente, ml/min/año	-1,2 (2,9)	-1,3 (2,8)	-1,0 (3,8)
P sérico B, mg/dl	3,9 (1,2)	3,7 (0,7)	4,6 (1)**
P sérico M, mg/dl	4,0 (0,8)	3,8 (0,8)	4,4 (1,1)**
Ca sérico B, mg/dl	9,3 (0,8)	9,4 (0,8)	9,0 (0,9)
Ca sérico M, mg/dl	9,5 (0,7)	9,5 (0,5)	9,1 (0,9)**
PTH B, pg/ml	141 (167)	138 (125)	163 (189)
PTH M, pg/ml	153 (109)	142 (108)	168 (125)
25(OH)Vit D B, nmol/l	41 (36)	40 (26)	46 (40)
25(OH)Vit D M, nmol/l	42 (26)	42 (42)	44 (29)
P orina B, mg/día	469 (241)	500 (240)	375 (267)*
P orina M, mg/día	464 (179)	482 (149)	398 (253)*
P/Cr B, mg/g Cr orina	539 (258)	566 (242)	479 (238)
P/Cr M, mg/g Cr orina	531 (172)	549 (173)	520 (204)*
EFp B, %	41 (19)	40 (21)	43 (17)
EFp M, %	42 (16)	41 (28)	45 (13)*
nPNA B, g/Kg/día	0,75 (0,36)	0,80 (0,35)	0,73 (0,25)
nPNA M, g/kg/día	0,76 (0,28)	0,77 (0,26)	0,75 (0,33)
Ingesta P B, mg/día	913 (327)	988 (328)	823 (232)*
Ingesta P M, mg/día	898 (281)	929 (296)	802 (258)*
Alb/Cr B, mg/g Cr orina	151 (719)	126 (517)	222 (864)
Alb/Cr M, mg/g Cr. orina	234 (890)	218 (895)	340 (1044)
Na/O B, mEq/24h	92 (63)	105 (66)	85 (42)*
Na/O M, mEq/24h	106 (51)	112 (53)	93 (45)*
Supervivencia, meses	57 (32)	60 (30)	50 (36)
T. seguimiento, meses	57 (32)	60 (40)	50 (36)
T. consulta, meses	40 (39)	48 (36)	35 (48)*
Índice de Charlson	8 (2)	8 (2)	7 (2)*
DM, %	53	56	48
Cardiopatía isq, %	49	49	48
Quelantes P, %	58	48	76**
Vit D nutricional, %	31	35	24
Vit D Activa, %	63	53	80**

Parámetros expresados como mediana (rango intercuartil); DM: diabetes mellitus; CI: cardiopatía isquémica; FGe (MDRD-4): filtrado glomerular estimado mediante la ecuación MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease study 4 parámetros); ERC: enfermedad renal crónica; IMC: índice de masa corporal; PTH: hormona paratiroidea; P orina: excreción de fósforo en orina de 24 horas; P/Cr: excreción de P en orina por gramo de creatinina urinaria; EFp: excreción fraccional de fósforo; Alb/Cr: excreción de albúmina por gramo de creatinina urinaria; nPNA: ingesta proteica normalizada al peso; B: valor de la variable determinada en el estadio basal (inicio del seguimiento); M: valor medio de la variable determinada a lo largo del seguimiento.

\* p<0,05

\*\* p<0,001

de FGe (tercil 1, mediana 13 (11-14) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; tercil 2, mediana 19 (16-21) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y tercil 3, mediana 27 (26-28 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Dentro de cada tercil de FGe se determinó la mediana de los valores de fósforo, que se agruparon en 2 grupos (grupo A para valores superiores a la mediana y grupo B para el resto). Posteriormente se analizó si la pendiente de progresión de la insuficiencia renal era diferente, de forma significativa, entre ambos grupos. Iguales procedimientos se emplearon para la PTH, con grupo A para valores de PTH superiores a la mediana y grupo B para el resto.

Tras realizar este análisis en relación con el fósforo, no hubo diferencias significativas entre los grupos A y B en los terciles 1: -0,91 (-2,63/0,56) vs. -1,05 (-4,30/0,82) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año (p=0,6) y 3: -1,64 (-3,00/-0,54) vs. -0,62 (-2,8/-0,28) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año (p=0,4), rozando la

significación en el tercil 2: -0,19 (-2,43/1,34) vs. 2,04 (-2,97/0,08) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año (p=0,06).

Cuando analizamos de igual forma la PTH, la pendiente del grupo A es mayor en terciles 1: -0,62 (-1,95/1,9) vs. -1,6 (-5/-0,12) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año (p=0,07) y 2: -0,12 (-2,3/0,70) vs. -2,1 (-3,2/-0,29) (p=0,06) y tercil 3: -0,78 (-2,37/-0,13) vs. -2,56 (-3,07/-0,46) ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año (p=0,1). Los niveles de fósforo y FGe no mostraron diferencias significativas cuando comparamos el grupo A vs el grupo B en cada uno de los terciles.

Un segundo acercamiento consistió en estudiar por separado los pacientes pertenecientes al estadio 4 y al estadio 5. Agrupamos dentro de cada estadio los pacientes en 2 grupos con relación al fósforo, según fueran superiores a la mediana o pertenecieran al resto. Igual realizamos con la PTH.



**Tabla 2 – Comparación de pacientes con ERC estable vs ERC progresiva. Grupo completo y separados por estadios ERC 4 y 5**

	Total (n:35/90)		ERC-4 (n:21/58)		ERC-5 (n:14/32)	
	Estable	Progresiva	Estable	Progresiva	Estable	Progresiva
Edad, años	78 (7)	76 (7)	77 (7)	76 (7)	79 (7)	76 (8)
Sexo M/H, %	27 /29	73 /71	21 /32	79 /68	34 /22	66 /78
FGe B, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	18 (10)	19 (12)	21 (8)	24 (8)	12 (3)	13 (2)*
FGe M, ml/min/1,73m <sup>2</sup>	21 (12)	16 (12)**	24 (9)	21 (11)*	18 (7)	10 (4)**
Pendiente, ml/min/año	1,2 (2,0)	-2,1 (2,3)**	1,2 (2,0)	-2,2 (2,3)**	1,9 (1,6)	-2,1 (3,7)**
P sérico B, mg/dl	3,9 (1,3)	3,9 (1,2)	3,5 (0,8)	3,7 (0,9)	4,5 (0,4)	4,6 (1,2)
P sérico M, mg/dl	3,8 (0,6)	4,2 (0,9)*	3,8 (0,8)	3,9 (0,8)*	3,7 (0,5)	4,7 (1,4)**
Ca sérico B, mg/dl	9,3 (1)	9,3 (0,8)	9,3 (0,9)	9,5 (0,8)	9,2 (0,7)	9 (1)
Ca sérico M, mg/dl	9,4 (0,5)	9,3 (0,7)	9,5 (0,6)	9,4 (0,5)	9,3 (1)	8,9 (0,9)
PTH B, pg/ml	130 (89)	161* (187)	91 (61)	141 (155)*	147 (270)	170 (141)*
PTH M, pg/ml	114 (79)	167 (122)**	114 (62)	161 (114)**	114 (99)	181 (103)*
25(OH) Vit D B, nmol/l	48 (31)	36 (35)*	48 (31)	36 (35)	44 (25)	36 (24)
25(OH) Vit D M, nmol/l	44 (33)	40 (30)	42 (35)	40 (32)	47 (38)	42 (26)
P orina B, mg/día	462 (193)	485 (352)	462 (221)	512 (225)	456 (167)	334 (281)
P orina M, mg/día	486 (152)	461 (188)*	493 (162)	479 (165)	471 (136)	362 (238)*
P/Cr B, mg/g Cr orina	538 (260)	529 (238)	553 (275)	570 (246)	502 (291)	476 (221)
P/Cr M, mg/g Cr orina	562 (153)	530 (169)	522 (152)	549 (171)	617 (199)	512 (196)
EFP B, %	44% (19)	41% (18)	40% (20)	40% (20)	46% (15)	43% (17)
EFP M, %	39% (15)	44% (17)	36% (18)	43% (18)	45% (12)	45% (17)
nPNA B, g/kg/día	0,73 (0,4)	0,76 (0,35)	0,71 (0,48)	0,83 (0,35)	0,81 (0,45)	0,69 (0,25)
nPNA M, g/kg/día	0,86 (0,27)	0,73 (0,24)*	0,84 (0,44)	0,74 (0,23)	0,91(0,28)	0,71 (0,28)*
Ingesta P B, mg/día	875 (341)	929 (317)	875 (423)	1001 (285)	898 (240)	792 (221)
Ingesta P M, mg/día	1010 (360)	862 (727)	1067 (409)	917 (367)	928 (260)	770 (155)*
Alb/Cr B, mg/g Cr o	39 (105)	308 (1299)**	43 (887)	234 (887)*	36 (97)	521 (2537)*
Alb/Cr M, g/g Cr o	82(166)	473 (1305)**	43 (887)	370 (999)**	52 (192)	539 (2593)*
Na/O B, mEq/día	77 (64)	96 (62)*	89 (155)	120* (67)	94 (46)	83 (37)
Na/O M, mEq/día	102 (59)	107 (47)	76 (90)	114 (47)	91 (70)	94 (42)
Supervivencia, meses	58 (44)	57 (31)	60 (43)	59 (39)	58 (38)	47 (42)
Seguimiento, meses	58 (44)	57 (32)	60 (42)	60 (29)	58 (37)	47 (35)
Exitus, % n/total	67 (14)	62 (34)	52 (10)	60 (23)	71 (4)	66 (11)
Índice de Charlson	8 (2)	8 (2)	8 (3)	8 (2)	8 (2)	7 (2)
DM, %	51 (17)	53 (38)	67 (7)	56 (24)	29 (10)	56 (14)
CI, %	51 (17)	56 (38)	62 (8)	48 (28)	36 (9)	53 (15)
Quelantes P %	51 (17)	61 (35)	43 (12)	50 (29)	6 (5)	81 (6)
Vit D nutricional, %	40 (21)	28 (65)	38 (13)	34 (38)	43 (8)	16 (27)*
Vit D activa, %	54 (16)	67 (30)	43 (12)	57 (25)	71 (4)	84 (5)

Parámetros expresados como mediana (rango intercuartil); B: valor de la variable determinada en el estadio basal (inicio del seguimiento); M: valor medio de la variable determinada a lo largo del seguimiento; DM: diabetes mellitus; CI: cardiopatía isquémica; FGe (MDRD-4): filtrado glomerular estimado mediante la ecuación MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease study 4 parámetros); ERC: enfermedad renal crónica; IMC: índice de masa corporal; PTH: hormona paratiroidea; P orina: excreción de fósforo en orina de 24 horas; P/Cr: excreción de P en orina por gramo de creatinina urinaria; EFP: excreción fraccional de fósforo; Alb/Cr: excreción de albúmina por gramo de creatinina urinaria; nPNA: ingesta proteica normalizada al peso;

\* p<0,05

\*\* p<0,001

No encontramos diferencias significativas en el ritmo de progresión de la insuficiencia renal entre los grupos de fósforo (P: 3,2 [2,9-3,4] vs 4 [3,9-4,4] mg/dl) en estadio 4, ni en estadio 5 (P: mediana 3,2 [2,9-3,4] vs. 4 [3,9-4,4] mg/dl).

Por el contrario, encontramos diferencias significativas en el ritmo de progresión de la insuficiencia renal entre los grupos de PTH (PTH: mediana 87 [66-115] vs. 210 [162-351] pg/ml; p=0,04) en estadio 4, y en estadio 5 (PTH: mediana 102 [71-134] vs. 284 [209-406] pg/dl; p=0,03), constatándose una progresión más acelerada en el grupo con PTH más elevada, a pesar de que no existían diferencias significativas entre ellos en cuanto al grado de función renal.

Finalmente, agrupamos en terciles los niveles de fósforo en estadio 4 y en estadio 5; luego realizamos la misma operación

para la PTH. No encontramos diferencias significativas cuando comparamos, mediante ANOVA, las pendientes de progresión de la insuficiencia renal entre los distintos terciles de fósforo, tanto en el estadio 4 como en el 5. Sin embargo, al comparar la PTH, mediante ANOVA, encontramos en el estadio 4 que el tercil más bajo de PTH se asocia a menor progresión de la insuficiencia renal al compararlo con los otros 2 terciles (p=0,04 con respecto a ambos grupos). El mismo análisis en el estadio 5 para la PTH muestra que el tercil inferior presenta menor progresión de la insuficiencia renal, significativa con respecto al superior (p=0,01) así como con el intermedio, aunque rozando la diferencia significativa (p=0,07).

Analizamos la ingesta proteica medida por el nPNA y agrupamos a los pacientes en 2 grupos, con relación a la mediana

**Tabla 3 – Coeficientes de correlación de la pendiente de progresión de la enfermedad renal con diversas variables. Grupo completo y separado por estadios ERC 4 y 5**

	Total n = 125	ERC-4 n = 78	ERC-5 n = 47
Edad	0,15	0,20	ns
FGe B, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	-0,12	ns	-0,33
FGe M, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,34**	0,30*	0,77*
P sérico B, mg/dl	Ns	ns	-0,20
P sérico M, mg/dl	-0,46**	-0,42*	-0,67*
Ca sérico B, mg/dl	Ns	ns	0,27
Ca sérico M, mg/dl	0,17	ns	0,44*
PTH B, pg/ml	-0,29*	-0,39*	ns
PTH M, pg/ml	-0,40**	0,46*	-0,33*
25(OH)Vit D B, nmol/l	Ns	0,19	ns
25(OH)Vit D M, nmol/l	Ns	0,23	ns
P orina B, mg/día	Ns	ns	0,29
P orina M, mg/día	0,24*	ns	0,46*
P/Cr B, mg/g Cr orina	Ns	ns	ns
P/Cr M, mg/g Cr orina	Ns	ns	0,25
EFB B, %	Ns	ns	0,22
EFB M, %	Ns	ns	ns
nPNA B, g/kg/día	Ns	ns	ns
nPNA M, g/kg/día	0,23*	ns	0,32*
Ingesta P B, mg/día	Ns	ns	0,26
Ingesta P M, mg/día	0,15	ns	0,36*
Alb/Cr B, mg/g Cr orina	-0,54**	-0,50*	0,58*
Alb/Cr M, mg/g Cr orina	0,48*	-0,45*	0,55*
Na/orina B, mEq/24 h	-0,18*	-0,28*	ns
Na/orina M mEq/24 h	Ns	ns	ns

Alb/Cr: excreción de albúmina por gramo de creatinina urinaria; B: valor de la variable determinada en el estadio basal (inicio del seguimiento); EFB: excreción fraccional de fósforo; ERC: enfermedad renal crónica; FGe (MDRD-4): filtrado glomerular estimado mediante la ecuación MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease study 4 parámetros); M: valor medio de la variable determinada a lo largo del seguimiento; nPNA: ingesta proteica normalizada al peso; P orina: excreción de fósforo en orina de 24 horas; P/Cr: excreción de fósforo en orina por gramo de creatinina urinaria; PTH: hormona paratiroidea.

\* p < 0,05

\*\* p < 0,001

de 0,8 g/kg/día (0,61-0,96 g/kg/día). Al compararlos entre sí, no había diferencia significativa con respecto al FGe ni con la pendiente de progresión de la insuficiencia renal. Cuando los dividimos en 2 grupos según la mediana de la ingesta de fósforo estimada (988 mg/día [774-1.102 mg/día]), tampoco encontramos diferencias significativas con relación al FGe ni a la pendiente de progresión de la insuficiencia renal, tanto en el grupo total como separados por estadios.

El 50% de los pacientes con fósforo inferior a la mediana estaban con tratamiento quelante, frente al 67% de los pacientes con fósforo más elevado (p = 0,03). El 53% de los pacientes con fósforo inferior a la mediana estaban en tratamiento con VITD activa (calcitriol, paricalcitol) frente al 74% de los pacientes con fósforo más elevado (p = 0,01). En cuanto al tratamiento con califediol, no había diferencias entre ambos grupos (30 vs. 31%).

Se realizó análisis multivariante mediante regresión lineal, tomando la pendiente de progresión como variable dependiente, con las variables que se habían asociado con la

**Tabla 4 – Regresión lineal. Variable dependiente: pendiente de progresión. Grupo completo y según estadios ERC 4 y 5**

	B	IC 95% (S/I)	Coeficiente estandarizado	p
Grupo completo				
FGe	-0,08	-0,19/0,04	-0,12	0,20
PTH	-0,59	-1,15/0,03	-0,19	0,03
Lg Alb/Cr	-1,31	-2,21/-0,41	-0,27	0,005
Edad	0,05	-0,09/0,20	0,08	0,46
Na/orina	-0,56	-1,82/0,69	-0,08	0,38
ERC-4				
PTH	-0,68	-1,31/0,13	-0,19	0,1
Lg Alb/Cr	-1,85	-2,94/0,77	-0,41	0,001
Edad	0,12	-0,08/0,32	0,14	0,24
Na/orina	-0,50	-1,82/0,82	-0,09	0,44
25(OH) Vit D	0,05	-3,24/3,35	0,01	0,97
ERC-5				
FGe	-0,64	-1,39/0,10	-0,26	0,09
P sérico	-1,44	-2,66/-0,21	-0,34	0,02
EFB	-0,39	-6,47/5,70	-0,02	0,8
Lg Alb/Cr	-1,50	-2,85/-17	-0,34	0,02

EFP: excreción fraccional de fósforo; FGe (MDRD-4): filtrado glomerular estimado mediante la ecuación MDRD-4 (Modification of Diet in Renal Disease study 4 parámetros); log alb/cr: transformación logarítmica en base 10 de la excreción de albúmina por gramo de creatinina urinaria; Na/orina: excreción de sodio en orina de 24 horas; P: nivel sérico de fósforo; PTH: hormona paratiroidea. Todas las variables en estadio basal (inicio del seguimiento).

pendiente de progresión de forma estadísticamente significativa en el análisis de correlación bivariada. Se analizó en el grupo completo y por separado, según estadios (tabla 4). En algún caso se incluyó alguna variable que rozaba la significación estadística y que se consideró de relevancia clínica.

Asimismo se analizaron mediante regresión logística los factores que influían de forma independiente en la evolución de la ERC (estable vs. progresiva). Se incluyeron las variables que clínicamente han sido consideradas previamente como representativas en dicha evolución: estadio con el que inicia el seguimiento (4 vs. 5), nivel sérico basal de PTH, fósforo, FGe basal, excreción de fósforo basal, excreción fraccional de fósforo basal y albuminuria. El análisis se realizó tanto en el grupo completo como en los subgrupos ERC-4 y ERC-5.

## Discusión

Los resultados de este estudio muestran que el deterioro de la función renal en nuestro grupo de pacientes ancianos con ERCA fue muy lento a lo largo de los 5 años de seguimiento. Las variables que más influyeron de forma negativa en la evolución fueron la proteinuria y el nivel de PTH considerando el conjunto de todos los pacientes. La asociación de la progresión con el fósforo basal se observó únicamente en los pacientes con ERC 5. No encontramos asociación con la edad, la comorbilidad global, los antecedentes de DM, la cardiopatía isquémica y el sexo.

La metodología empleada para medir la función renal, el FG estimado mediante la ecuación del estudio MDRD-4, presenta

limitaciones importantes (la principal con relación a nuestro estudio es que no está validada para pacientes mayores de 70 años), pero otras fórmulas también las presentan, y tiene la ventaja de que su uso se ha generalizado, haciendo los resultados más fácilmente comparables<sup>17</sup>.

En cuanto al método que hemos utilizado para medir la progresión de la enfermedad renal, pendiente de la línea de regresión del FGe a lo largo del tiempo de seguimiento, define mejor la trayectoria o tendencia que otros criterios, como la entrada en diálisis, llegar a estadio 5 de ERC (algunos pacientes entran en el estudio ya en este estadio y muchos otros fallecen antes de alcanzarlo), doblar la cifra de creatinina basal o disminuir un porcentaje determinado del FGe basal (en los pacientes ancianos, con progresión muy lenta, esto puede llegar después de varios años). De hecho, este método se recomienda en los ensayos clínicos en los que se estudian fármacos que mejoran la progresión de la enfermedad renal<sup>18</sup>.

Los pacientes ancianos tienen características que pueden influir en la progresión de la enfermedad renal tanto negativa como positivamente. Entre las primeras, mayor comorbilidad cardiovascular (que implica mayor inestabilidad hemodinámica y más susceptibilidad a las situaciones de bajo gasto cardíaco e hipovolemia); entre las segundas, menor ingesta global y menor ingesta de proteínas, y por tanto de fósforo<sup>4</sup>, disminución más lenta de otros procesos mórbidos como el cáncer y, posiblemente, también la ERC<sup>19</sup>.

En nuestro grupo de pacientes de edad avanzada la evolución ha sido muy lenta (mediana de 1,15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año), sobre todo teniendo en cuenta que se parte de valores de FGe muy bajos (19 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), siendo su ritmo de progresión similar al que ocurre con la edad en individuos ancianos (>70 años) sin enfermedad renal<sup>20</sup>. En un estudio realizado en España<sup>19</sup> en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años, mediana 83 años) con ERC estadios 3-4 (FGe 40-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) seguidos durante 5 años, el FGe bajó a un ritmo de 0,52 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año. También la velocidad rapidez de deterioro de nuestros pacientes está en niveles bajos si la comparamos con la de los pacientes con ERC sin estratificar por la edad, ya que se considera una pérdida del FGe inferior a 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> como progresión lenta, de 3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> como progresión rápida y de 3-5 ml/m<sup>2</sup> como progresión muy rápida<sup>21</sup>. En 2 recientes estudios realizados en nuestro país<sup>5,22</sup> en pacientes en seguimiento en consulta de ERCA y en los que se utilizó el mismo método que en el nuestro para medir la progresión de la ERC (si bien no se analizó por separado a los pacientes ancianos), la media de pérdida de la función renal fue algo superior (1,64 y 2,37 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año, respectivamente), partiendo de FGe reducidos (22 ± 7 y 15 ± 6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), similares al nuestro. En ambos el tiempo de seguimiento fue notablemente inferior, lo que habría impedido una mayor precisión y podría justificar la discrepancia con nuestros resultados. Es probable que si se analizara de forma separada a los pacientes de 70 años o más la tasa de pérdida de la función renal sería similar a la nuestra. El papel de los cuidados en la consulta de ERCA, que se ha reconocido como un factor que mejora la supervivencia del paciente en diálisis<sup>23,24</sup>, también ha podido contribuir a que la progresión fuera más lenta en nuestros pacientes, todos con un seguimiento en consulta específica

de ERCA durante al menos 6 meses y con una mediana de 40 meses.

Al analizar los factores que influyen en la progresión de la ERC en nuestros pacientes ancianos encontramos que la albuminuria y la PTH, tanto en el análisis univariable como en el multivariable, de forma significativa influyen negativamente en el grado de deterioro de la función renal, una vez ajustadas al FG basal y otras variables relacionadas.

El nivel de fósforo basal no se relaciona con el grado de progresión, como ha quedado patente en nuestro estudio tras neutralizar en gran medida la dependencia del FG al comparar la progresión en terciles de FGe y posteriormente en grupos con fósforo mayor o menor a la mediana. Asimismo, al analizar a los pacientes según el estadio de la ERCA y separar por terciles de fósforo basal, tampoco la pendiente mostraba una diferencia significativa. Es probable que los hallazgos de otros estudios con poblaciones similares a la nuestra (5,22) y en los que se ha medido la progresión de la ER con el mismo método, en los que se deduce un protagonismo del fósforo sérico en la progresión de la ERC, estén justificados por la utilización del fósforo medio en lugar del fósforo basal, que sería lo correcto, dada la estrecha dependencia del fósforo sérico con el FG (en nuestro estudio: R2 0,557; p < 0,001) y por tanto en la composición de la variable de progresión (recta de regresión del FG a lo largo del tiempo de seguimiento).

Los niveles de PTH basal mostraron que influían en la progresión de la insuficiencia renal incluso en grupos similares de función renal y en la mayoría de los diversos análisis realizados. En cuanto al mecanismo subyacente de la PTH en el deterioro de la función renal, este debe ponerse en relación con el contexto del hiperparatiroidismo secundario asociado a la ERC, es decir, como variable subrogada del exceso de fósforo corporal, FGF-23, etc., que no se manifiesta o no se expresa en el nivel fósforo sérico ni en la excreción urinaria de fósforo. La secreción de PTH aumenta en los primeros estadios de la ER, estimulada inicialmente por los bajos niveles de calcitriol, inducidos a su vez por el aumento de FGF-23, que se ha estimulado por el aumento de la carga de fósforo que ya se produce con FG de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a pesar de mantenerse niveles séricos normales, ya que el riñón insuficiente no puede eliminar totalmente la carga de fósforo que se ingiere con la alimentación, y tanto la PTH como el FGF-23 aumentan la eliminación urinaria de fósforo. Aunque la puesta en marcha de estos mecanismos intenta corregir el evento patológico inicial (exceso del contenido corporal de fósforo), estos cambios (elevación de PTH) también producen efectos patológicos como la calcificación vascular, la calcificación del túbulo renal y la enfermedad ósea<sup>25</sup>. En nuestro estudio los niveles de PTH basal no se correlacionan con el FG basal ni con el fósforo sérico basal y sí con la excreción fraccional de fósforo basal (r = 0,186, p = 0,04), por lo que su relación con la pendiente no debe estar relacionada, al menos únicamente, con el grado de función renal (como sí asociamos a la fosfatemia) y sí con otros mecanismos que aumentan aún más la secreción de PTH como es la mayor ingesta de fósforo, no bien cuantificada por la excreción urinaria ni otras fórmulas (Boaz) empleadas en este trabajo y que incluyen la medida de la diuresis de 24 h, de difícil reproducción como es reconocido. Podría deducirse que el nivel de PTH es un indicador del daño renal producido por el metabolismo fosfocálcico más sensible que la fosfatemia. Los

niveles de FGF-23, no medidos en este estudio, nos podrían haber orientado en este sentido. No obstante, parece que en filtrados más bajos (estadio 5) sí es más importante el papel del fósforo sérico basal como marcador o como protagonista, y que además se comporta de forma independiente del grado de función renal. Otros factores, además de la dieta, influyen sobre la fosfatemia, como son las alteraciones en el manejo tubular de fosfato, la acción del fosfato como buffer óseo o muscular, los efectos de las hormonas sexuales y las alteraciones del intercambio de fósforo entre los compartimentos intra y extracelular<sup>26</sup>.

Estos resultados, en los que se descarta la influencia del fósforo sérico basal, son similares a otros estudios realizados tanto en pacientes con ERC en niveles de FG más elevados y sin estratificar/separar por la edad<sup>27</sup> como en pacientes con FG más bajos<sup>26</sup>, en los que la relación que se observa del fósforo sérico en la progresión desaparece al ajustar al FG. Se ha asociado esta falta de relación del nivel sérico de fósforo con la evolución de la función renal en parte a que la fosfatemia es un pobre marcador del contenido de fósforo total del organismo (representa el 1% del mismo), como ya se ha comentado. Además, los niveles séricos de fósforo se afectan por la ingesta, por lo que varían a lo largo del día<sup>27</sup>, y el nivel basal, en ayunas, pudiera ser no representativo.

Hay que tener en cuenta, a la hora de evaluar las distintas relaciones con el fósforo sérico en nuestros pacientes ancianos, que estos presentan valores cercanos a la normalidad en la mayoría de los casos, como ya previamente se ha descrito en otros trabajos<sup>4</sup>, e inferiores a los que se observan en estadios similares de función renal en estudios en los que se no se estratifica por la edad<sup>5,22</sup>, probablemente por la menor ingesta proteica de los pacientes ancianos.

Por último, la influencia de la proteinuria en la progresión de la enfermedad renal es el factor más reconocido y estudiado como factor de riesgo de progresión de la ERC, y se ha demostrado que predice la evolución de la enfermedad renal en pacientes diabéticos y no diabéticos<sup>28</sup>, comprobándose también en nuestra población de pacientes ancianos con ERCA.

No hemos encontrado influencia en la progresión del sexo, comorbilidad, tanto medida de forma global con el índice de Charlson, como en particular de la DM y la cardiopatía isquémica. Es probable que al ser patologías frecuentes en este grupo de pacientes, la muestra resultara bastante homogénea.

Dentro de los puntos destacables de nuestro estudio hay que resaltar que se ciñe a una población específica (ancianos con ERCA) que retrata a un alto porcentaje de los pacientes que tratamos en nuestras consultas de ERCA actualmente y de los que existen muy pocos estudios. En comparación con otros estudios, se han efectuado múltiples medidas de los niveles de calcio, fósforo, PTH y 25(OH)vitamina D, no solo basales, como muchos otros estudios; se ha empleado un método cuantitativo de conocer la progresión, y no otros cualitativos utilizados con más frecuencia (duplicación de la creatinina, alcanzar la ERCT) que son menos exactos, y el tiempo de seguimiento ha sido muy prolongado (> 5 años).

Los 2 grupos (estables vs. progresivos) parten de FGe similares (MDRD basal), con lo que son más fácilmente comparables. Asimismo, se ha hecho en estudio pormenorizado

del metabolismo del fósforo (ingesta y eliminación con la excreción fraccional y reabsorción tubular).

Dentro de los puntos débiles debemos apuntar que el número de pacientes no es muy elevado, aunque se puede compensar con la profusión de datos y la duración del estudio, y el no haber podido disponer de datos de FGF-23. Asimismo, no se ha medido el estatus socioeconómico, que se ha asociado a niveles séricos de fósforo más elevados, ya que puede condicionar el uso más frecuente de alimentos precocinados o envasados, con niveles de conservantes que contienen fósforo en grandes cantidades y que, además, su absorción es mucho más elevada que la del fósforo de las proteínas, dando como resultado un aumento importante de la ingesta de fósforo, que puede llegar a ser hasta de un 80%<sup>29</sup>. Este hecho justifica la no correlación que en algunos estudios se encuentra entre ingesta calculada de fósforo (a través de la ingesta proteica estimada) y fósforo en orina, debida a la presencia de fósforo en las comidas (conservantes, saborizantes) y bebidas (refrescos de cola) que tienen fósforo y no son necesariamente proteínas<sup>29</sup>.

En conclusión, la ERC progresa lentamente en este grupo de pacientes, más incluso en estadio 5; el hiperparatiroidismo incrementa la progresión de la ERC en ancianos, a pesar de presentar valores de fosfatemia normales en la mayoría de los casos; la albuminuria es un factor relevante en la progresión de la ERCA en pacientes de edad avanzada, al igual que en otros grupos con insuficiencia renal.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses potenciales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major non communicable diseases. *Kidney Int.* 2011;80:1258–70.
2. Kurella Tamura M. Incidence, management, and outcomes of end-stage renal disease in the elderly. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18:252–7.
3. Tonelli M, Riella MC. Chronic kidney disease and the aging population. *Kidney Int.* 2014;85:487–91.
4. Bellasi A, Mandreoli M, Baldrati L, Corradini M, di Nicolo P, Malmusi G, et al. Chronic kidney disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild-to-moderate kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:883–91.
5. Caravaca F, Villa J, Vinuesa E, Viejo C, Gallardo R, Macías R, et al. Relationship between serum phosphorus and the progression of advanced chronic kidney disease. *Nefrología Publicación Oficial De La Sociedad Española Nefrología.* 2011;31:707–15.
6. Lloret MJ, Bover J, DaSilva I, Furlano M, Ruiz-García C, Ayasreh N, et al. Papel del fósforo en la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2013;4:2–10.
7. Kestenbaum B. Phosphorus metabolism in the setting of chronic kidney disease: Significance and recommendations for treatment. *Semin Dial.* 2007;20:286–94.
8. Russo D, Bellasi A, Pota A, Russo L, di Iorio B. Effects of phosphorus-restricted diet and phosphate-binding therapy



- on outcomes in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol*. 2015;28:73–80.
9. Giachelli C. The emerging role of phosphorus in vascular calcification. *Kidney Int*. 2009;75:890–7.
  10. Razzaque MS. Phosphate toxicity and vascular mineralization. *Contrib Nephrol*. 2013;180:74–85.
  11. Di Marco GS, König M, Stockn C, Wiesinger A, Hillebrand U, Reiermann S, et al. High phosphate directly affects endothelial function by downregulating annexin II. *Kidney Int*. 2013;83:213–22.
  12. Agarwal R, Duffin KL, Laska DA, Voelker JR, Breyer MD, Mitchell PG. A prospective study of multiple protein biomarkers to predict progression in diabetic chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:2293–302.
  13. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461–70.
  14. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int*. 1985;27:58–65.
  15. Boaz M, Smetana S. Regression equation predicts dietary phosphorus intake from estimate of dietary protein intake. *J Am DietAssoc*. 1996;96:1268–70.
  16. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andía J, Lorenzo V, Martín de Francisco AL, Martínez I, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-M.M.). *Nefrologia*. 2011;31 Supl 1:S3–32.
  17. Álvarez-Gregori J, Musso CG, Robles NR, Herrera J, Macías-Núñez JF. ¿Es válido el valor crítico de filtrado glomerular estimado de 60 ml/m para etiquetar de insuficiencia renal a personas mayores de 70 años? Consecuencias de su aplicación indiscriminada. *NefroPlus*. 2011;4:7–17.
  18. Rosanski SJ, Glasscock RJ. Is a decline in estimated GFR an appropriate surrogate end point for renoprotection drug trials? *Kidney Int*. 2014;85:723–7.
  19. Heras M, García-Cosmes P, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R. Evolución natural de la función renal en el anciano: análisis de factores de mal pronóstico asociados a la enfermedad renal crónica. *Nefrologia*. 2013;33:462–9.
  20. Fehrman-Ekholm I, Skeppholm L. Renal function in the elderly (> 70 years old) measured by means of iohexol clearance, serum creatinine, serum urea y estimated clearance. *Scand J Urol Nephrol*. 2004;38:73–7.
  21. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Chapter 2: Definition, identification, and prediction of CKD progression. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:S63–72.
  22. Yuste C, Barraca D, Aragoncillo-Sauco I, Vega-Martínez A, Abad S, Verdalles-Guzmán Ú, et al. Factors related with the progression of chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2013;33:685–91.
  23. Caravaca F, Alvarado R, García-Pino G, Martínez-Gallardo R, Luna E. ¿Qué intervenciones terapéuticas durante el estadio prediálisis de la enfermedad renal crónica se asocian a una mejor supervivencia en diálisis? *Nefrologia*. 2014;34:469–76.
  24. Singhal R, Hux JE, Alibhai SM, Oliver MJ. Inadequate predialysis care and mortality after initiation of renal replacement therapy. *Kidney Int*. 2014;86:399–406.
  25. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: Physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:503–33.
  26. Selamet U, Tighiouart H, Sarnak MJ, Beck G, Levey AS, Block G, et al. Relationship of dietary phosphate intake with risk of end-stage renal disease and mortality in chronic kidney disease stages 3-5: The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int*. 2016;89:176–84.
  27. Mehrotra R, Peralta C, Chen S-C, Li S, Sachs M, Shah A, et al. No independent association of serum phosphorus with risk for death or progression to end-stage renal disease in a large screen for chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;84:989–97.
  28. Remuzzi G, Ruggenenti P, Perico N. Chronic renal diseases: Renal protective benefits of renin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med*. 2002;136:604–15.
  29. Tonelli M. Serum phosphorus in people with chronic kidney disease: You are what you eat. *Kidney Int*. 2013;84:871–3.